



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Kagami-Ogata – um caso clínico

Daniel Filipe Inácio Cazeiro

MAIO'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Kagami-Ogata – um caso clínico

Daniel Filipe Inácio Cazeiro

Orientado por:

Dr. José Nascimento da Cunha

MAIO'2020

Abstract

Kagami-Ogata Syndrome (KOS) is a rare genetic disorder that features pathological changes during pregnancy; typical/pathognomonic changes like the facial “gestalt”, a bell-shaped thorax and coat-hanger ribs; feeding difficulties; growth and developmental delay and an increased risk of hepatoblastoma.

The underlying genetic mechanisms of KOS are related with an *imprinting* epigenetic phenomenon, which leads to an overexpression of paternally expressed genes (PEGs) and an absence of expression of maternally expressed genes (MEGs) in the 14q32.2 region.

The multiple comorbidities of KOS patients lead to a complex treatment and follow-up, and mortality is considerable in the first years of life.

A bibliographic review of the literature is made, and a case report of a newborn is presented and discussed.

This report expresses the opinion of its author and not of the Faculdade de Medicina de Lisboa.

Keywords: Kagami-Ogata Syndrome; *imprinting*; epigenetics; paternal uniparental disomy; chromosome 14; diagnosis; follow-up

Resumo

A síndrome de Kagami-Ogata (KOS) é uma doença genética rara, caracterizada por alterações patológicas durante a gravidez, alterações morfológicas típicas/patognomónicas como o fácies dismórfico e a presença de tórax “em forma de sino” com arcos costais “em cabide”; dificuldades na alimentação; atraso do desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor e risco aumentado de hepatoblastoma.

A base genética da KOS está relacionada com o fenómeno epigenético de *imprinting*, do qual resulta a sobre-expressão de genes paternos (PEGs) e a ausência de expressão de genes maternos (MEGs) na região 14q32.2.

As múltiplas comorbilidades dos doentes com KOS tornam o seu tratamento e seguimento complexos, e a sua mortalidade é considerável nos primeiros anos de vida.

É realizada uma revisão bibliográfica da literatura relativa à patologia em questão, bem como a apresentação de um caso clínico de um recém-nascido. Posteriormente, é discutido o caso clínico à luz da revisão efetuada.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Palavras-chave: Síndrome de Kagami-Ogata; *imprinting*; epigenética; dissomia uniparental paterna; cromossoma 14; diagnóstico; seguimento

Lista de abreviaturas e siglas

BWS – Síndrome de Beckwith-Wiedemann

CHA – Ângulo *coathanger*

CPAP – Pressão positiva contínua nas vias aéreas

DMR – Regiões diferencialmente metiladas

DP – Desvio-padrão

ESBL – Beta-lactamase de espectro alargado

FiO₂ – Fração inspirada de oxigénio

ICC – Centro de controlo de *imprinting*

KOS – Síndrome de Kagami-Ogata

MEG – Gene expresso pelo alelo materno

MS-MLPA – Amplificação multiplex de sondas dependentes de ligação específica de metilação

M/W – Rácio entre o diâmetro médio e o diâmetro maior do tórax

OMIM – *Online Mendelian Inheritance of Man*

P - Percentil

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PEG – Gene expresso pelo alelo paterno

QI – Quociente intelectual

SNP – Polimorfismo de nucleótido único

TS – Síndrome de Temple

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

Índice

Introdução	6
Características Clínicas	6
Alterações na gravidez e no parto.....	7
Alterações do crescimento.....	7
Alterações craniocervicofaciais	8
Alterações da parede torácica	8
Defeitos da parede abdominal	8
Alterações do desenvolvimento.....	9
Outras alterações.....	9
Genética	9
Causas de KOS e mecanismos genéticos	9
Região 14q32.2 (cromossoma 14).....	10
Correlação genótipo-fenótipo e determinantes fenotípicos	11
Diagnóstico	12
Gestão do Doente	12
Prognóstico	13
Caso Clínico.....	14
Discussão.....	19
Conclusão	20
Agradecimentos	21
Referências	22
Quadros e figuras.....	26

Introdução

A síndrome de Kagami-Ogata (KOS) é uma doença genética caracterizada por alterações durante a gravidez e o parto, nomeadamente placentomegália e hidrâmnios; alterações do crescimento; alterações morfológicas (craniocervicofaciais, da parede torácica, da parede abdominal e dos membros); atraso do desenvolvimento psicomotor; dificuldades na alimentação; risco aumentado de hepatoblastoma e mortalidade de cerca de 30% antes dos 4 anos de idade [1].

A KOS foi descrita na literatura pela primeira vez em 1991, como resultado de uma dissomia uniparental paterna do cromossoma 14 – “*upd(14)pat syndrome*” [2]. No entanto, foram descritos, *a posteriori*, casos fenotipicamente semelhantes nos quais se verificaram outros tipos de alterações genéticas (nomeadamente epimutações/hipermetilações ou microdeleções) em genes da região 14q32.2 [3], pelo que a primeira designação caiu em desuso e a patologia foi recentemente renomeada para síndrome de Kagami-Ogata (OMIM #608149) [4].

Na região 14q32.2 existe um *cluster* que inclui genes expressos exclusivamente pelo alelo materno (MEGs) – MEG3/GTL2, RTL1as e MEG8 – e genes expressos exclusivamente pelo alelo paterno (PEGs) – DLK1 e RTL1 –, devido a fenómenos de *imprinting* [5]. Na KOS, as alterações genéticas anteriormente descritas causam a sobre-expressão dos PEGs e a ausência de expressão de MEGs, conduzindo ao aparecimento do fenótipo.

Apesar de ser uma doença rara, com cerca de 70 casos descritos na literatura, tendo a maior série 34 doentes [6], é importante que se tenha conhecimento da KOS, pelas suas características clínicas típicas, que poderão motivar um diagnóstico mais precoce, e pela gestão complexa dos doentes, cuja morbimortalidade é considerável nos primeiros anos de vida. No entanto, importa salientar que as crianças que sobrevivem a este período acabam por ter um prognóstico relativamente favorável, mantendo algum atraso do desenvolvimento, mas verificando-se uma atenuação progressiva das suas malformações [1,7].

Características Clínicas

De acordo com a revisão mais recente da literatura, existe um conjunto de características clínicas que estão tipicamente presentes nos casos de KOS (algumas das quais consideradas patognomónicas). As características descritas na série de 34 doentes analisada em 2015 encontram-se no quadro 1 [1,4].

Alterações na gravidez e no parto

A maior parte dos doentes com KOS apresenta hidrâmnios a partir das 25 semanas de gestação, sendo geralmente necessárias técnicas de amnioredução a partir das 30 semanas. É frequente o parto pré-termo nos casos de KOS, e a presença de sofrimento fetal e de hidrâmnios podem determinar, em cerca de dois terços dos casos, a necessidade de cesariana emergente [4].

O hidrâmnios pode ser explicado pelo desenvolvimento de placentomegália e/ou pelas dificuldades na deglutição que se verificam nos doentes com KOS, que comprometeria a reabsorção de líquido amniótico pelo feto [1,4].

Apesar destas alterações serem comuns nesta síndrome, não são específicas, uma vez que podem estar presentes noutras patologias, nomeadamente a síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) e o mosaicismo androgenético [1,4,8,9]. Num dos casos de KOS relatados em 2020, foi inicialmente descrita a presença de características ecográficas sugestivas de BWS, diagnóstico este que não se confirmou nos testes genéticos. Nestes casos, os autores sugerem que se deve fazer o teste genético para exclusão de KOS [10].

Algumas das alterações morfológicas típicas dos doentes com KOS podem ser detetadas nas ecografias pré-natais e fazer suspeitar do diagnóstico [11,12]. Num caso relatado em 2019, os autores sugerem que a presença de alterações ecográficas pré-natais como hidrâmnios e onfalocelo, associada a deformidades dos arcos costais (típicas de KOS), deverá motivar a exclusão do diagnóstico da síndrome. Além disso, referem que o diagnóstico precoce tem implicações terapêuticas importantes, uma vez que poderão ser tomadas medidas para o prolongamento da gestação, com diminuição do risco de parto prematuro e morte no período neonatal [13]. Outros autores sugerem ainda que a pesquisa das alterações torácicas através da ecografia tridimensional ou de TC helicoidal pode facilitar o diagnóstico pré-natal de KOS [14].

Alterações do crescimento

As alterações do crescimento na KOS caracterizam-se por um peso excessivo à nascença, com comprimento normal; e um atraso no desenvolvimento estaturoponderal no período pós-natal, com peso e/ou comprimento/altura <2 desvios-padrão (DP) em aproximadamente um terço dos doentes estudados [1,4]. O comprometimento do crescimento pós-natal estará primariamente associado à desnutrição causada pelas dificuldades na alimentação dos doentes com KOS. Já o excesso de peso relativo no

período pré-natal carece de um modelo explicativo válido, embora existam teorias que apontam para as alterações genéticas da KOS como uma causa possível de hipertrofia muscular [4].

Alterações craniocervicofaciais

As alterações mais comuns nos doentes com KOS incluem a presença de bossa frontal, aumento da pilosidade frontal, blefarofimose, depressão da base do nariz, narinas antevertidas, filtro labial e bochechas proeminentes, micrognatismo e pescoço curto. O filtro labial e as bochechas proeminentes são características específicas da KOS e, além de estarem presentes durante toda a infância, são comuns a praticamente todos os doentes, independentemente da sua etnia e do tipo de mutação verificada [1,4].

Alterações da parede torácica

Na maior série de doentes analisada na literatura, todos apresentaram, invariavelmente, alterações da parede torácica descritas como tórax “em forma de sino” e deformidade dos arcos costais “em forma de cabide” [4]. Neste artigo e noutros relatos de caso os autores defendem que estas alterações são fortemente sugestivas ou até mesmo patognomónicas de KOS [4;15-19].

Estas deformidades da parede torácica são objetivadas através da medição de um rácio entre o diâmetro médio e o diâmetro maior do tórax (rácio M/W), e da medição do ângulo *coathanger* (CHA) bilateralmente, formado entre a vertente posterior da 6ª costela e o eixo horizontal. Nos doentes com KOS, o rácio M/W encontra-se diminuído nos lactentes e o CHA encontra-se aumentado e mantém-se mesmo após este período (figura 1) [4]. Estes valores são úteis no diagnóstico diferencial com outras displasias ósseas que cursam com hipoplasia torácica [20].

As alterações torácicas condicionam defeitos restritivos da ventilação, com diminuição do volume pulmonar, capacidade residual funcional e da *compliance* pulmonar [21]. Devido à dificuldade respiratória que se verifica, a maioria dos doentes com KOS necessita de ventilação mecânica, com uma mediana de duração de cerca de 1 mês, e cerca de um terço é submetido a traqueostomia [1,4].

Defeitos da parede abdominal

Os doentes com KOS podem apresentar defeitos da parede abdominal, nomeadamente onfalocelo (cerca de 1/3 dos doentes) [4]. Este achado não é específico

de KOS. Porém, a sua apresentação concomitante com as alterações já descritas poderão fazer suspeitar do diagnóstico [10, 11]. Nestes doentes, é também frequente a diástase dos retos [4].

Alterações do desenvolvimento

O atraso do desenvolvimento psicomotor é uma característica comum a todos os doentes com KOS [1,4]. Nestes, verifica-se um quociente intelectual (QI) médio de 55 (com valores que variam entre 29 e 70) e um atraso no desenvolvimento da motricidade grosseira – as crianças habitualmente atingem o controlo cefálico, em média, aos 7 meses, sentam-se sem apoio aos 12 meses e andam sem apoio depois dos 2 anos de idade [4].

Outras alterações

Nos doentes com KOS, existem outras alterações relevantes não descritas acima, nomeadamente a dificuldade na alimentação, habitualmente presente e com necessidade de nutrição entérica [4]. No estudo realizado em 2015, a alimentação por sonda foi necessária em 33 dos 34 doentes analisados, tendo sido suspensa em 16, com uma mediana de duração de 7,5 meses [1].

Apesar da reduzida incidência (cerca de 9%), é importante salientar a presença de hepatoblastoma em alguns doentes com KOS. Na série de 34 doentes estudada em 2015, os 3 doentes nos quais foi diagnosticado um hepatoblastoma vieram a falecer – 1 devido ao hepatoblastoma e os outros 2 por causas não relacionadas [4].

Nestes doentes, é também comum a existência de outras alterações, como: contraturas articulares, cifoescoliose, hipotonia, laringomalácia, alterações nos genitais masculinos, alterações cardíacas, coxa valga, hérnias inguinais, entre outras [4, 22].

Genética

Causas de KOS e mecanismos genéticos

A KOS pode ser causada por três mecanismos genéticos – dissomia uniparental paterna (cerca 70% dos casos), epimutações (~13%) e microdeleções (~17%) [1]. A dissomia uniparental paterna em casos com cariótipo normal é causada maioritariamente por resgate trissómico, complementação de gâmetas, resgate monossómico e erros mitóticos pós-fertilização (figura 2) [1,7]. Nos cariótipos com alterações, estão descritas translocações Robertsonianas *de novo*, ou herdadas [1].

Num estudo realizado em 2012 sobre as causas genéticas da KOS, verificou-se que a idade materna avançada poderá ser um fator predisponente para o desenvolvimento de dissomia uniparental paterna, devido à geração de oócitos nulissômicos por não disjunção na meiose I [23].

Região 14q32.2 (cromossoma 14)

A região 14q32.2 contém um cluster de genes *imprintados*, ou seja, genes que são exclusivamente expressos por um dos alelos, enquanto que o outro é inativado por processos epigenéticos de metilação. Este cluster contém genes codificantes expressos pelo alelo paterno (PEGs) – como o DLK1 e o RTL1 –, genes não codificantes expressos pelo alelo materno (MEGs) – como o MEG3/GTL2, RTL1as (*antisense*) e MEG8 – e duas regiões diferencialmente metiladas (DMR), que funcionam como centros de controlo de *imprinting* (ICC) – IG-DMR, situada entre DLK1 e MEG3, e MEG3-DMR, situada na região promotora de MEG3 [1,3,24]. Em condições normais, ambas as DMR estão hipermetiladas no alelo paterno e hipometiladas no alelo materno. A hipermetilação normal do alelo paterno permite a expressão dos PEG (DLK1, RTL1) e a hipometilação normal do alelo materno permite a expressão dos MEG (MEG3/GTL2, RTL1as e MEG8) (figura 3) [7].

Quando ocorre uma dissomia uniparental paterna, as DMR de ambos os alelos encontrar-se-ão hipermetiladas e, por consequência, ocorre uma sobre-expressão de DLK1 e RTL1 e ausência de expressão de MEGs, que conduzirão ao fenótipo da KOS. Inversamente, a dissomia uniparental materna leva a uma sobre-expressão de MEG3, MEG8 e RTL1as e ausência de expressão de PEGs, conduzindo ao fenótipo clínico observado na síndrome de Temple (TS) [1,7].

No caso das epimutações ou microdeleções e a sua correlação com o fenótipo da KOS, é importante saber que o funcionamento das DMR difere, consoante se trate de células do feto ou de células da placenta. No primeiro caso, a MEG3-DMR parece funcionar como o ICC dos MEG e ser regulada de forma hierárquica pela IG-DMR, através de RNA não codificantes que impedem a sua metilação [1]. Já na placenta, é a IG-DMR que parece funcionar como o ICC e, nestas células, a MEG3-DMR parece não ter função (figura 4a) [1]. Dois dos estudos que suportam esta teoria mostraram que uma microdeleção que afetava a região MEG3-DMR no alelo materno levava ao desenvolvimento de KOS com fenótipo clínico característico, mas sem alterações da placenta e, do mesmo modo, uma microdeleção que afetava a região IG-DMR conduzia

ao aparecimento do fenótipo clínico de KOS, acompanhado de alterações da placenta [1,25].

As alterações genéticas descritas levam a uma ausência de expressão de MEGs e a uma sobre-expressão dos PEGs – DLK1 e RTL1. No caso deste último gene, a sua sobre-expressão pode ser facilmente explicada pela diminuição de RTL1as, um MEG que funciona como um repressor anti-sentido do RTL1 (figura 4b) [1,7]. Esta relação é importante, uma vez que o RTL1 poderá ser um determinante fenotípico *major* da KOS.

Correlação genótipo-fenótipo e determinantes fenotípicos

Os doentes com KOS apresentam sobre-expressão de RTL1 e ausência de expressão de MEGs. O gene DLK1, embora seja um PEG, nem sempre está sobre-expresso, pelo que se concluiu que, provavelmente, não constitui um determinante fenotípico *major* [1].

No que diz respeito à correlação genótipo-fenótipo nas células do feto, ainda são necessários mais estudos para concluir qual é o determinante fenotípico *major*. Se por um lado existem estudos realizados em ratos, nos quais se verificaram que o gene *Rtl1*¹ está expresso nas costelas, encéfalo e músculo esquelético dos fetos [1,4,26]; por outro, há outros estudos em ratos que referem que os genes *Gtl2/Meg3*¹ (MEGs) são expressos em múltiplos tecidos, incluindo a cartilagem primordial [1,27]. Tanto a sobre-expressão de RTL1 como a ausência de expressão MEGs estão presentes nos doentes com KOS; no entanto, não se tem a certeza de qual será mais determinante no desenvolvimento do fenótipo (ou se serão ambos determinantes) [1].

Em relação às alterações da placenta, a maioria dos doentes com placentomegália e hidrâmnios apresentava sobre-expressão de RTL1 e ausência de expressão de MEGs [1]. Num estudo em ratos com *knockout* do gene *Rtl1as*¹ (com consequente sobre-expressão de *Rtl1*¹, unicamente), ocorreu o desenvolvimento de placentomegália. Desta forma, conclui-se que a sobre-expressão de RTL1 poderá ser o determinante fenotípico *major* das alterações placentárias [1,28].

É importante também salientar que, na revisão mais recente, um dos casos com sobre-expressão de RTL1 apresentou hidrâmnios sem placentomegália. Esta observação permite inferir que as alterações da placenta não estão invariavelmente presentes e o hidrâmnios poderá ser explicado por outros fatores, nomeadamente as dificuldades de deglutição do feto [1].

¹ Gene pertencente ao genoma do rato.

Diagnóstico

O diagnóstico de KOS é clínico e a sua confirmação deverá ser obtida por testes moleculares. Para o diagnóstico clínico, é fundamental a presença das características patognomónicas de KOS, nomeadamente as alterações craniofaciais e a presença de um CHA aumentado, bem como um rácio M/W diminuído nos lactentes. A presença de outras alterações características em associação com as características patognomónicas confirma o diagnóstico clínico de KOS [1,4].

Uma vez que qualquer um dos mecanismos genéticos que causam KOS culmina na hipermetilação das DMR na região 14q32.2, o diagnóstico molecular pode ser obtido através de uma de duas técnicas que a identifica: a PCR específica de metilação e a MS-MLPA (amplificação multiplex de sondas dependentes de ligação específica de metilação) [1,4,7]. A presença de hipermetilação da IG-DMR e/ou da MEG3-DMR confirma o diagnóstico, e a sua ausência deve fazer reconsiderar o diagnóstico clínico de KOS. Contudo, poderá ser aconselhável procurar uma possível microdeleção que envolva MEGs (principalmente RTL1as) ou mutações *gain-of-function* do gene RTL1 que não envolvam as DMR [1].

Se o diagnóstico de KOS se confirmar, deve ser investigado o mecanismo genético subjacente. Caso seja identificada uma dissomia uniparental paterna – por análise de microssatélites ou por *array* de polimorfismos de nucleótido único (SNP) –, é recomendada a realização do cariótipo para a pesquisa de translocações Robertsonianas ou de isocromossomas, uma vez que estas podem ditar um risco de recorrência de KOS em gestações futuras superior ao da população normal [1,7]. Relativamente às microdeleções, o risco de recorrência é baixo quando se trata de eventos *de novo*; contudo, se a mãe for portadora dessa mesma microdeleção, existe um risco de transmissão de 50% [1,7]. Neste último caso, poderá ser oferecida a possibilidade de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação [7]. O algoritmo de diagnóstico molecular encontra-se resumido na figura 5.

Gestão do Doente

O tratamento dos doentes com KOS baseia-se em medidas de suporte ventilatório e nutricional e no seguimento adequado das suas comorbilidades.

Pelas razões já descritas anteriormente, todos os doentes necessitam de ventilação mecânica (e um terço é submetido a traqueostomia) e a maior parte necessita de nutrição entérica [1].

Quase todos os doentes apresentam atraso do desenvolvimento psicocomotor com algum grau de déficit cognitivo, pelo que é importante a estimulação precoce e outros tipos de terapia que se considerem benéficas (como a fisioterapia). Além disso, a educação destes doentes deverá ser individualizada, para adequar a atenção e o apoio que recebem [7].

Pelo aumento da incidência de hepatoblastoma nos doentes com KOS, está recomendada a vigilância através da realização de ecografia abdominal e doseamento de alfa-fetoproteína, periodicamente [1,7]. Dos 3 casos detetados em 2015, todos foram diagnosticados antes dos 18 meses de idade, parecendo ser esta a fase de maior risco. Contudo, por ainda não haver conhecimento suficiente relativamente à história natural da doença durante a vida adulta, é recomendável que este seguimento seja feito durante toda a vida [7].

A gestão dos doentes com KOS inclui ainda o seguimento e tratamento de outras comorbilidades não descritas (contraturas articulares, tratamento da criptorquidia). Neste contexto, é aconselhável que a realização de procedimentos cirúrgicos que requeiram anestesia geral e intubação seja precedida de uma avaliação pré-operatória rigorosa e seja feita, preferencialmente, após os 2 anos, altura em que se verifica uma estabilização da condição respiratória (é nesta altura que o rácio M/W começa a normalizar) [21].

Prognóstico

Apesar da mortalidade de cerca de 30% descrita na literatura, nenhuma criança veio a morrer após os 4 anos de idade [1,4]. Após os primeiros anos de vida verifica-se uma melhoria das deformidades torácicas e das dificuldades na alimentação e deixa de ser necessário o suporte ventilatório e nutricional. Apesar de manterem sempre algum atraso do desenvolvimento psicocomotor, a maioria das crianças consegue ir à escola e ser autónoma na sua vida diária [1].

Assim, o prognóstico dos doentes que sobrevivem aos primeiros anos de vida é favorável e este deve ser explicado aos pais o mais cedo possível, de modo a diminuir a sua ansiedade e facilitar a ligação entre os mesmos e a criança [1].

Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino, raça caucasiana.

Antecedentes Familiares

É o segundo filho de pais não consanguíneos. Mãe com 37 anos de idade, sem antecedentes pessoais relevantes; Gesta IV; Índice Obstétrico 1021 – teve 1 parto eutócico com síndrome HELLP puerperal, bem como 2 gestações interrompidas espontaneamente às 4 e 7 semanas. Pai com 37 anos de idade e irmã com 6 anos de idade, sem antecedentes pessoais relevantes. Desconhece-se história de doenças familiares.

Gravidez atual

A gestação foi vigiada em hospital privado desde as 12 semanas, num total de 4 consultas. Todas as serologias maternas foram realizadas, com resultado negativo e imunidade à rubéola e citomegalovírus e não imunidade à toxoplasmose. Das ecografias e restantes exames realizados, destaca-se um rastreio combinado do 1º trimestre alterado, que motivou a realização de amniocentese, tendo a mesma revelado um cariótipo normal (46,XY); e uma ecografia do 2º trimestre (20 semanas + 6 dias) sem alterações morfológicas detetadas e índice de líquido amniótico normal. O ecocardiograma fetal não detetou alterações.

Às 32 semanas e 5 dias de gestação, a mãe foi internada por rotura prematura de membranas pré-termo e contratilidade dolorosa. Foi realizado protocolo de maturação pulmonar e antibioterapia.

Parto eutócico às 32 semanas e 6 dias, recém-nascido do sexo masculino, com peso à nascença de 1870g (P38), comprimento de 38cm (P2) e perímetro cefálico de 29,4cm (P31). Índice de Apgar ao 1º, 5º e 10º minutos de 4/7/8, respetivamente. À observação do recém-nascido no bloco de partos constatou-se fácies dismórfico, deformidade/contratura dos membros, hepatomegália; encontrava-se hipotónico, pouco reativo, cianosado e sem movimentos respiratórios, com abundantes secreções nas vias respiratórias superiores. Por não apresentar respiração regular após estimulação e CPAP nasal, foi entubado por via oral com tubo endotraqueal aos 2 minutos de vida, com melhoria da cor e da reatividade. Posteriormente, o recém-nascido foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN).

Exame objetivo à nascença

Na observação completa do recém-nascido, descreveu-se uma síndrome polimalformativa, caracterizada por (figuras 6a e 6b):

- **Cabeça e pescoço** - fronte oblíqua com mancha azulada na linha média, hipotelorismo, base nasal larga, narinas antevertidas, bochechas e filtro labial proeminentes, microretrognatismo, pavilhões auriculares largos e pescoço curto;
- **Coluna vertebral** - cifoescoliose exuberante;
- **Tórax** - em quilha, deformado (em provável relação com cifoescoliose);
- **Abdómen** - proeminência no hipocôndrio direito (em provável relação com cifoescoliose) e hepatomegália;
- **Membros superiores** - postura predominante em flexão; aparentemente curtos. Contraturas das articulações dos cotovelos e punhos com desvio cubital das mãos;
- **Membros inferiores** - sem contraturas aparentes. Pés com calcâneos proeminentes (deformidade “rocker-bottom”);
- **Exame genital** – criptorquidia bilateral;
- **Exame neurológico** - olhos fechados, entreabrindo-os quando estimulado. Movimentos espontâneos escassos, reagindo com flexão quando estimulado. Postura em flexão dos membros, com punhos em flexão e rotação interna das mãos. Movimentos contra gravidade. Sem fasciculações da língua. Sem noção de fraqueza muscular. Reflexos osteo-tendinosos presentes e fracos. Reflexo da tosse presente. Pupilas isocóricas e isorreativas; sem ptose nem oftalmoplegia. Mímica facial presente, simétrica.

Diagnóstico

Durante o período neonatal, foram realizados alguns exames complementares de diagnóstico para complemento do estudo da síndrome:

- **Radiografia do esqueleto** – escoliose exuberante. Arcos costais finos “em cabide”. Calcificações punctatas nas epífises umerais, bilateralmente; (figura 6c);
- **Ecografia transfontanelar** – hemorragia peri-intraventricular grau 1 à direita em resolução, com quisto subependimário (1x1cm). Hiperecogenicidade periventricular. Sem outras alterações;

- **Ecocardiograma** – insuficiência valvular tricúspide e mitral (plano valvular). Sem outras alterações;
- **Ecografia abdominal** – hepatomegália de ecoestrutura homogênea, sem imagens atribuíveis a lesões focais. Sem outras alterações.

O rastreio de doenças metabólicas foi negativo.

Foi solicitada colaboração à Genética, que sugeriu o diagnóstico de síndrome de Kagami-Ogata, tendo sido pedido o estudo genético por MS-MLPA. Foi detetado um padrão de hipermetilação no gene MEG3, localizado na região 14q32.2 (sem duplicações ou deleções nas regiões analisadas) que confirmou o diagnóstico.

Evolução no Internamento

O doente esteve internado na Neonatologia e posteriormente na Pediatria durante um período total de 23 meses, intercalados por períodos de permanência no domicílio a partir dos 14 meses.

Durante o internamento, manteve dependência ventilatória, com ventilação invasiva desde o nascimento (FiO₂ 40-60%). Aos 3 meses de idade, foi realizada traqueostomia, tendo o doente ficado ventilado em modo binível, com ventilador domiciliário. À data de alta, tinha tolerância para períodos de desconexão ao ventilador durante o dia, com O₂ suplementar e utilização de válvula *PassyMuir*®.

O doente teve várias intercorrências infecciosas, nomeadamente 4 episódios de pneumonia ao 8º dia de vida (*S. aureus* e *Klebsiella pneumoniae*), aos 2 meses, aos 3 meses e aos 4 meses de idade (*Klebsiella pneumoniae* ESBL) e um episódio de sépsis tardia aos 3 meses de idade (*S. capitis*).

Esteve sempre estável do ponto de vista cardiovascular. A última avaliação ecocardiográfica não revelava alterações estruturais *major*.

Nos primeiros 6 meses de idade, foi alimentado por sonda nasogástrica. Posteriormente, foi realizada gastrostomia endoscópica percutânea, tendo iniciado aporte alimentar pela mesma. Na mesma altura, iniciou plano de autonomia alimentar com apoio da Terapia da Fala.

Constatou-se má progressão ponderal (peso no P3 e comprimento/altura <P3) e carência nutricional com ferropénia, medicada com ferro oral.

Do ponto de vista neurológico, evidenciou-se atraso do desenvolvimento psicomotor, tendo iniciado terapia ocupacional com estimulação diária. A última avaliação, aos 23 meses de idade, demonstrava hipotonia axial; o doente rebojava,

agarrava os pés com ambas as mãos, agarrava objetos com a mão direita e com a mão esquerda, levava objetos à boca; transferia objetos, sem preferência manual; ficava sentado com apoio mínimo, sem reflexo de proteção lateral; tinha controlo cefálico quase completo; apoiava-se nos membros inferiores com suspensão axilar, sem esboçar marcha, e vocalizava sons, sem dizer nenhuma palavra.

A hepatomegália que apresentava desde a nascença foi vigiada periodicamente. A última ecografia abdominal realizada no internamento não evidenciava lesões focais e o último doseamento de alfa-fetoproteína encontrava-se dentro dos valores normais.

Outras alterações que manteve até à data de alta e que importam destacar incluíam pé plano valgo bilateral, com calcanhares proeminentes; surdez ligeira à direita; nistagmo ocular (sem défices da acuidade visual); eczema irritativo/traumático, medicado com corticoide tópico; e criptorquidia bilateral, a ser reavaliada aos 2 anos de idade.

Seguimento

O doente teve alta aos 23 meses para o domicílio, com apoio de Equipas de Cuidados Continuados e Cuidados Paliativos Pediátricos. Os pais mantêm autonomia na prestação de cuidados ao filho.

Atualmente, é seguido em consultas de Pediatria Geral, para avaliação da alfa-fetoproteína e realização de ecografia abdominal, periodicamente; Neuropediatria e Medicina Física e Reabilitação para estimulação do desenvolvimento psicomotor; Ortopedia para correção ortopédica dos membros inferiores (figura 7c); Otorrinolaringologia para revisão da traqueostomia; Gastroenterologia para revisão da gastrostomia e da dieta e Oftalmologia para reavaliação periódica da acuidade visual.

Na figura 7, pode ser visualizada uma fotografia do doente após a data de alta, bem como a sua radiografia de tórax mais recente, que evidencia a atenuação do tórax “em forma de sino” (com redução do rácio M/W) e manutenção das costelas “em forma de cabide”.

Impacto da doença no contexto familiar

O internamento complexo e prolongado do doente constituiu um fator de ansiedade significativo para os pais, devido às múltiplas intercorrências que se verificaram, e especialmente durante os primeiros meses, em que o diagnóstico não era conhecido e o prognóstico era reservado.

Neste contexto, a confirmação do diagnóstico de KOS e a aquisição de conhecimentos sobre a doença foram importantes para a gestão de expectativas dos pais. Por um lado, perceberam que, apesar dos primeiros anos de vida complicados, o prognóstico melhoraria. Por outro, permitiu-lhes prever que as comorbilidades significativas do seu filho requereriam um nível de cuidados reforçados no futuro, com impacto na rotina diária da família.

Após a alta do doente, os pais necessitaram de alterar os seus horários de trabalho, para possibilitar a prestação de cuidados ao filho. A mãe, professora do ensino básico, passou a trabalhar apenas de manhã e o pai, agente da Polícia de Segurança Pública, além de passar a fazer turnos exclusivamente durante a tarde, transferiu-se para um posto mais próximo do domicílio. A irmã já frequenta a escola e, por vezes, é necessário apoio de terceiros para regressar a casa, pela incompatibilidade com o horário de trabalho dos pais. Além disso, estes não dispõem de outro familiar para auxiliar, por não residirem perto.

Os pais reconhecem a complexidade dos cuidados necessários, principalmente no que diz respeito aos dispositivos de suporte ventilatório e nutricional e à higiene adequada do filho, para a qual é necessária, na maioria das vezes, a presença de ambos. Relativamente à estimulação do desenvolvimento psicomotor, têm apoio de terapeutas que se deslocam a sua casa semanalmente e consideram que a irmã tem desempenhado um papel fundamental neste aspeto.

Discussão

Tendo em conta a revisão bibliográfica apresentada, discute-se, de seguida, o caso clínico apresentado.

Analisando os antecedentes familiares do doente, é de salientar a idade materna avançada que, neste caso, poderá ter sido um fator predisponente para a geração de uma dissomia uniparental paterna, um dos mecanismos genéticos que está na origem da KOS [23].

Relativamente à história da gravidez descrita no caso clínico, a presença de uma ecografia pré-natal (às 20 semanas e 6 dias) com um índice de líquido amniótico normal merece uma análise crítica, uma vez que existem vários motivos pelos quais se pode equacionar a possibilidade de se ter vindo a desenvolver hidrâmnios mais tarde. Em primeiro lugar, a maior série de doentes analisada na literatura descreve a presença de hidrâmnios em praticamente todos os doentes, podendo estar (ou não) associada a placentomegália [1,4]. Em segundo, a deteção de hidrâmnios ocorreu, em média, a partir das 25 semanas de gestação, pelo que, na altura em que se realizou a ecografia, poderia ainda não ser detetável. Por último, sabe-se que, neste caso, ocorreu uma rotura prematura de membranas pré-termo às 32 semanas e 5 dias de gestação e que a presença de um eventual hidrâmnios poderia constituir um fator de risco.

Após o parto, o doente manifestou imediatamente sinais de dificuldade respiratória, com necessidade de ventilação mecânica invasiva. No exame objetivo, a maioria das características descritas coincidia com o fenótipo descrito na literatura, principalmente as alterações craniofaciais consideradas patognomónicas – filtro labial proeminente, bochechas proeminentes, pescoço curto – e a deformidade torácica, confirmada pela radiografia do esqueleto, que demonstrava arcos costais “em cabide”. Estas alterações, em conjunto com outros achados menos específicos, como as contraturas articulares e a presença de criptorquidia bilateral, seriam suficientes para estabelecer o diagnóstico clínico, sugerido pelos geneticistas. O diagnóstico de KOS veio a ser confirmado por MS-MLPA, que detetou um padrão de hipermetilação no gene MEG3.

É evidente a complexidade deste caso. A condição do doente levou ao desenvolvimento de várias comorbilidades, que motivaram um internamento muito prolongado, com várias intercorrências. Manteve sempre dependência de ventilação mecânica invasiva, o que, por si, terá constituído um fator de risco para os múltiplos episódios infecciosos que se verificaram, por colonização da via aérea. Foi necessário

suporte nutricional por dificuldades na deglutição, que poderá ter influenciado o desenvolvimento das carências nutricionais verificadas e o consequente atraso no desenvolvimento estatura-ponderal.

A presença de atraso no desenvolvimento psicomotor, do risco aumentado de hepatoblastoma e de outras comorbilidades associadas às já descritas torna igualmente complexo o seguimento, com necessidade de várias consultas periódicas e realização de múltiplos exames complementares de diagnóstico.

Além dos dois pontos anteriores, é importante destacar, também, o impacto que o doente teve no contexto familiar, com necessidade de adaptação do dia-a-dia dos pais e da irmã às suas necessidades no domicílio.

Apesar do elevado número de comorbilidades que se verifica, o doente já terá ultrapassado, presumivelmente, o período crítico na história natural da doença. Tendo um suporte familiar adequado, com o apoio de Equipas de Cuidados Continuados e um seguimento rigoroso, o prognóstico adivinha-se favorável.

Conclusão

O trabalho apresentado possibilitou a revisão da síndrome de Kagami-Ogata, uma doença de etiologia genética causada por uma dissomia uniparental paterna do cromossoma 14 ou por epimutações ou microdeleções na região 14q32.2. Apesar da sua raridade, o seu reconhecimento é importante, pela presença de características típicas/patognomónicas que poderão antecipar o diagnóstico, pela morbimortalidade associada nos primeiros anos de vida e pelo seguimento complexo destes doentes, situação que foi demonstrada no caso clínico exposto.

Agradecimentos

Aos familiares do doente, pela sua autorização para a realização do trabalho e pela atenção e informação disponibilizadas.

Ao Dr. José da Cunha, pela orientação, disponibilidade e confiança depositada em mim ao longo deste ano, fundamentais para a concretização deste trabalho.

À minha família, e em especial à minha mãe, pelo apoio incondicional e pela imensurável paciência para os momentos mais difíceis.

Aos meus amigos, por todos momentos que passámos. A vossa amizade e companheirismo são os sentimentos que mais fazem esta viagem de seis anos valer a pena. Deixo, também, um agradecimento particular ao (Miguel) Palaio pela revisão textual (e, claro, pelos anos que já lá vão).

E à Constança, por ser quem é, por estar sempre presente e por todos os momentos que tornaram estes últimos tempos mais especiais.

Referências

1. Ogata, T., & Kagami, M. (2016). Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *Journal of Human Genetics*, 61(2), 87–94. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.113>.
2. Wang, J. C., Passage, M. B., Yen, P. H., Shapiro, L. J., & Mohandas, T. K. (1991). Uniparental heterodisomy for chromosome 14 in a phenotypically abnormal familial balanced 13/14 Robertsonian translocation carrier. *American Journal of Human Genetics*, 48(6), 1069–1074.
3. Kagami, M., Sekita, Y., Nishimura, G., Irie, M., Kato, F., & Okada, M. et al. (2008). Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. *Nature Genetics*, 40(2), 237–242. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.56>.
4. Kagami, M., Kurosawa, K., Miyazaki, O., Ishino, F., Matsuoka, K., & Ogata, T. (2015). Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami–Ogata syndrome). *European Journal Of Human Genetics*, 23(11), 1488–1498. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.13>.
5. Cavaille, J. (2002). Identification of tandemly-repeated C/D snoRNA genes at the imprinted human 14q32 domain reminiscent of those at the Prader-Willi/Angelman syndrome region. *Human Molecular Genetics*, 11(13), 1527–1538. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.13.1527>.
6. Westeppe, S., Dionysopoulou, A., Kidszun, A., Schmeh, I., Bartsch, O., Mildemberger, E., & Winter, J. (2019). Das Kagami-Ogata-Syndrom: Eine Rippenanomalie als pathognomonisches Korrelat für die klinische Diagnose eines (epi)genetischen Syndroms. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1046-1424>.
7. Pérez de Nanclares, G., & Lapunzina, P. (2015). *Enfermedades de impronta* (pp. 93–112). G. Pérez de Nanclares.
8. Weksberg, R., Shuman, C., & Beckwith, J. (2009). Beckwith–Wiedemann syndrome. *European Journal Of Human Genetics*, 18(1), 8–14. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.106>.

9. Yamazawa, K., Nakabayashi, K., Matsuoka, K., Masubara, K., Hata, K., Horikawa, R., & Ogata, T. (2010). Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith–Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *Journal Of Human Genetics*, 56(1), 91-93. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.142>.
10. Altmann, J., Horn, D., Korinth, D., Eggermann, T., Henrich, W., & Verlohren, S. (2020). Kagami-Ogata syndrome: an important differential diagnosis to Beckwith-Wiedemann syndrome. *Journal Of Clinical Ultrasound*. <https://doi.org/10.1002/jcu.22815>.
11. Curtis, L., Antonelli, E., Vial, Y., Rimensberger, P., Le Merrer, M., & Hinard, C. et al. (2006). Prenatal diagnostic indicators of paternal uniparental disomy 14. *Prenatal Diagnosis*, 26(8), 662-666. <https://doi.org/10.1002/pd.1453>.
12. Watanabe, T., Go, H., Kagami, M., Yasuda, S., Nomura, Y., & Fujimori, K. (2015). Prenatal findings and epimutations for paternal uniparental disomy for chromosome 14 syndrome. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research*, 41(7), 1133-1136. <https://doi.org/10.1111/jog.12665>.
13. Huang, H., Mikami, Y., Shigematsu, K., Uemura, N., Shinsaka, M., Iwatani, A., Miyake, F., Kabe, K., Takai, Y., Saitoh, M., Baba, K., & Seki, H. (2019). Kagami-Ogata syndrome in a fetus presenting with polyhydramnios, malformations, and preterm delivery: a case report. *Journal of medical case reports*, 13(1), 340. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2298-y>.
14. Boiffard, F., Bénétiau, C., Quéré, M., Philippe, H., & Le Vaillant, C. (2014). Quand faut-il évoquer en anténatal une disomie uniparentale paternelle 14 ?. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(4), 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.09.001>.
15. Offiah, A., Cornette, L., & Hall, C. (2003). Paternal uniparental disomy 14: introducing the 'coat-hanger' sign. *Pediatric Radiology*, 33(7), 509-512. <https://doi.org/10.1007/s00247-003-0931-8>.
16. Stevenson, D., Brothman, A., Chen, Z., Bayrak-Toydemir, P., & Longo, N. (2004). Paternal uniparental disomy of chromosome 14: Confirmation of a clinically-recognizable phenotype. *American Journal Of Medical Genetics*, 130A(1), 88-91. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30200>.
17. Naik, S., & Temple, I. (2010). Coat hanger appearances of the ribs: a useful diagnostic marker of paternal uniparental disomy of chromosome 14. *Archives*

- Of Disease In Childhood*, 95(11), 909-909.
<https://doi.org/10.1136/adc.2010.185736>.
18. Schmeh, I., Kidszun, A., Lausch, E., Bartsch, O., & Mildenerger, E. (2016). Chest Radiograph as Diagnostic Clue in a Floppy Infant. *The Journal Of Pediatrics*, 177, 324-324.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.065>.
 19. Vecchio, D., & Giuffrè, M. (2016). The Coat-Hanger Angle Sign. *The Journal Of Pediatrics*, 177, 325-325.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.077>.
 20. Miyazaki, O., Nishimura, G., Kagami, M., & Ogata, T. (2011). Radiological evaluation of dysmorphic thorax of paternal uniparental disomy 14. *Pediatric Radiology*, 41(8), 1013-1019. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2132-1>.
 21. Yamagata, K., Kawamura, A., Kasai, S., Akazawa, M., Takeda, M., & Tachibana, K. (2018). Anesthetic management of a child with Kagami-Ogata syndrome complicated with marked tracheal deviation: a case report. *JA clinical reports*, 4(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s40981-018-0199-5>.
 22. Rosenfeld, J. A., Fox, J. E., Descartes, M., Brewer, F., Stroud, T., Gorski, J. L., Ravnan, J. B. (2014). Clinical features associated with copy number variations of the 14q32 imprinted gene cluster. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(2), 345–353. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36866>.
 23. Kagami, M., Kato, F., Matsubara, K., Sato, T., Nishimura, G., & Ogata, T. (2012). Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *European Journal Of Human Genetics*, 20(9), 928-932. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.26>.
 24. Murphy, S., Wylie, A., Coveler, K., Cotter, P., Papenhausen, P., & Sutton, V. et al. (2003). Epigenetic detection of human chromosome 14 uniparental disomy. *Human Mutation*, 22(1), 92-97. <https://doi.org/10.1002/humu.10237>.
 25. Kagami, M., O'Sullivan, M., Green, A., Watabe, Y., Arisaka, O., & Masawa, N. et al. (2010). The IG-DMR and the MEG3-DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers. *Plos Genetics*, 6(6), e1000992. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000992>.
 26. Brandt, J., Schrauth, S., Veith, A., Froschauer, A., Haneke, T., & Schultheis, C. et al. (2005). Transposable elements as a source of genetic innovation: expression and evolution of a family of retrotransposon-derived neogenes in mammals. *Gene*, 345(1), 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.11.022>.

27. da Rocha, S., Tevendale, M., Knowles, E., Takada, S., Watkins, M., & Ferguson-Smith, A. (2007). Restricted co-expression of Dlk1 and the reciprocally imprinted non-coding RNA, Gtl2: Implications for cis-acting control. *Developmental Biology*, 306(2), 810-823.
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.02.043>.
28. Sekita, Y., Wagatsuma, H., Nakamura, K., Ono, R., Kagami, M., & Wakisaka, N. et al. (2008). Role of retrotransposon-derived imprinted gene, Rtl1, in the feto-maternal interface of mouse placenta. *Nature Genetics*, 40(2), 243-248.
<https://doi.org/10.1038/ng.2007.51>.

Quadros e figuras

	UPD(14)pat	Epimutations	Microdeletions				Total
			Subtype 1	Subtype 2	Subtype 3	Subtotal	
	Pts 1–23 (n = 23)	Pts 24–28 (n = 5)	Pts 29–31 (n = 3)	Pt 32 (n = 1)	Pts 33–34 (n = 2)	Pts 29–34 (n = 6)	Pts 1–34 (n = 34)
Age at the last examination or death (y)	2.9 (0.0–15.0)	2.0 (0.8–5.5)	2.8 (0.8–8.9)	(4 days)	4.5 (3.8–5.1)	3.3 (0.0–8.9)	2.8 (0.0–15.0)
Sex (male:female)	9:14	3:2	1:2	0:1	0:2	1:5	13:21
Molecular findings ^a							
IG-DMR of maternal origin	Absent	Methylated	Deleted	Unmethylated	Deleted		
MEG3-DMR of maternal origin	Absent	Methylated ^b	Deleted/methylated ^b	Deleted	Deleted		
DLK1 expression level	2 ×	2 ×	1 or 2 ×	2 × (1 ×) ^c	1 or 2 ×		
RTL1 expression level	~5 ×	~5 ×	~5 ×	~5 × (1 × or ~2.5 ×) ^c	~2.5 ×		
MEGs expression level	0 ×	0 ×	0 ×	0 × (1 × or 0 ×) ^c	0 ×		
Pregnancy and delivery							
Polyhydramnios	23/23	5/5	3/3	0/1	2/2	5/6	33/34
Gestational age at Dx (w)	25 (14–30)	27.5 (22–30)	Unknown	—	21	21	25.5 (14–30)
Amnioreduction	18/20	4/5	2/3	0/1	1/2	3/6	25/31
Amnioreduction (> 30 w)	18/18	4/4	2/2	—	1/1	3/3	25/25 ^d
Placentomegaly ^e	14/17	4/4	3/3	0/1	2/2	5/6	23/27
Prenatal Dx of thoracic abnormality	8/20 ^f	2/3	0/1	—	0/1	0/2	10/25
Gestational age at Dx (w)	26 (22–33)	27.5 (25–30)	—	—	—	—	26 (22–33)
Prenatal Dx of abdominal abnormality	6/18	3/3	1/1	—	0/1	1/2	10/23
Gestational age at Dx (w)	26 (22–28)	25	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	25.5 (22–28)
Gestational age (w)	34.5 (24–38)	35 (30–37)	30 (27–33)	28	32.5 (30–35)	30 (27–35)	34 (24–38)
Premature delivery (<37 w)	17/23	4/5	3/3	1/1	2/2	6/6	27/34
Delivery (Cesarean:Vaginal)	15:8	4:1	2:1	0:1	2:0	4:2	23:11
Medically assisted reproduction	1/18	0/1	0/1	Unknown	0/1	0/2	1/21
Growth pattern							
Prenatal growth failure ^g	0/23	0/5	0/3	0/1	0/2	0/6	0/34
Prenatal overgrowth ^h	13/23	3/5	3/3	0/1	1/2	4/6	20/34
Birth length (patient number)	21	5	1	1	2	4	30
SD score, median (range)	+0.3 (–1.7 to +3.0)	–0.5 (–0.9 to +1.4)	0.0	–1.1	+0.7 (–0.1 to +1.5)	–0.1 (–1.1 to +1.5)	±0 (–1.7 to +3.0)
Actual length (cm), median (range)	45.0 (30.6 to 51.0)	43.5 (41.0 to 50.0)	43.0	34.0	43.5 (42.0 to 45.0)	42.5 (34.0 to 45.0)	44.7 (30.6 to 51.0)
Birth weight (patient number)	23	5	3	1	2	6	34
SD score, median (range)	+2.2 (+0.1 to +8.8)	+2.2 (+0.5 to +3.7)	+2.8 (+2.4 to +3.7)	+1.5	+1.7 (+0.9 to +2.5)	+2.5 (+0.9 to +3.7)	+2.3 (+0.1 to +8.8)
Actual weight (cm), median (range)	2.79 (1.24 to 3.77)	2.9 (1.61 to 3.28)	2.04 (1.30 to 2.84)	1.32	2.24 (1.55 to 2.94)	1.79 (1.30 to 2.94)	2.79 (1.24 to 3.77)
Postnatal growth failure ⁱ	7/20	2/5	2/3	—	0/2	2/5	11/30
Postnatal overgrowth ^j	1/20	1/5	0/3	—	0/2	0/5	2/30
Present stature (patient number)	20	5	3	—	1	4	29
SD score, median (range)	–1.6 (–8.7 to +1.1)	–1.8 (–7.1 to +0.9)	–2.2 (–3.3 to –1.3)	—	–1.6	–1.9 (–3.3 to –1.3)	–1.6 (–8.7 to +1.1)
Present weight (patient number)	20	5	3	—	2	5	30
SD score, median (range)	–1.0 (–6.0 to +2.4)	–0.6 (–5.5 to +4.0)	–1.3 (–2.2 to ±0)	—	–1.1 (–1.3 to –0.9)	–1.3 (–2.2 to ±0)	–1.0 (–6.0 to +4.0)

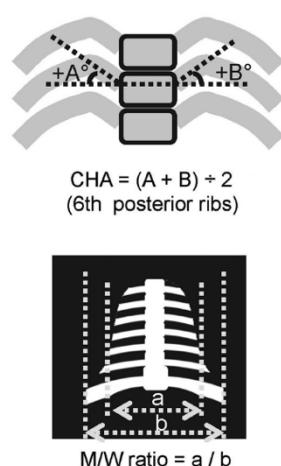
Quadro 1 – Características Clínicas da síndrome de Kagami-Ogata. Referência: Kagami, M., Kurosawa, K., Miyazaki, O., Ishino, F., Matsuoka, K., & Ogata, T. (2015). Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami–Ogata syndrome). *European Journal Of Human Genetics*, 23(11), 1488-1498. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.13>.

	UPD(14)pat	Epimutations	Microdeletions				Total
			Subtype 1	Subtype 2	Subtype 3	Subtotal	
	Pts 1–23 (n = 23)	Pts 24–28 (n = 5)	Pts 29–31 (n = 3)	Pt 32 (n = 1)	Pts 33–34 (n = 2)	Pts 29–34 (n = 6)	Pts 1–34 (n = 34)
<i>Craniofaciocervical features</i>							
Frontal bossing	17/22	4/5	1/3	1/1	2/2	4/6	25/33
Hairy forehead	18/22	1/5	3/3	1/1	0/2	4/6	23/33
Blepharophimosis	18/22	3/5	2/3	0/1	1/2	3/6	24/33
Small ears	8/21	2/5	1/3	1/1	0/2	2/6	12/32
Depressed nasal bridge	23/23	5/5	3/3	0/1	1/2	4/6	32/34
Anteverted nares	19/22	4/5	3/3	0/1	2/2	5/6	28/33
Full cheek	20/21	4/4	2/2	0/1	1/1	3/4	27/29
Protruding philtrum	23/23	5/5	3/3	0/1	2/2	5/6	33/34
Puckered lips	11/21	3/5	3/3	0/1	0/2	3/6	17/32
Micrognathia	20/21	5/5	3/3	1/1	1/2	5/6	30/32
Short webbed neck	22/22	5/5	3/3	1/1	2/2	6/6	33/33
<i>Thoracic abnormality</i>							
Small bell-shaped thorax in infancy ^a	23/23	5/5	3/3	1/1	2/2	6/6	34/34
Coat-hanger appearance in infancy ^l	23/23	5/5	3/3	1/1	2/2	6/6	34/34
Laryngomalacia	8/20	2/5	2/3	—	0/1	2/4	12/29
Tracheostomy	7/21	1/4	0/2	—	2/2	2/4	10/29
Mechanical ventilation	21/23	5/5	3/3	1/1	2/2	6/6	32/34
Duration of ventilation (m) ^m	1.2 (0.1–17)	0.7 (0.1–0.9)	5 (0.23–10)	—	1.5 (1–2)	2 (0.2–10)	1.0 (0.1–17)
<i>Abdominal wall defects</i>							
Omphalocele	7/23	2/5	1/3	1/1	0/2	2/6	11/34
Diastasis recti	16/23	3/5	2/3	0/1	2/2	4/6	23/34
<i>Developmental delay</i>							
Developmental delay	21/21	5/5	3/3	—	2/2	5/5	31/31
Developmental/intellectual quotient	55 (29–70)	52 (48–56)	Unknown	Unknown	Unknown	—	55 (29–70)
Delayed head control (>4 m) ⁿ	14/16	4/4	1/1	—	1/1	2/2	20/22
Age at head control (m) ^o	7 (3–36)	7 (6–11)	6	—	6	6 (6)	7 (3–36)
Delayed sitting without support (>7 m) ⁿ	16/16	4/4	2/2	—	1/1	3/3	23/23
Age at sitting without support (m) ^o	12 (8–25)	11.5 (10–20)	22.5 (18–27)	—	18	18 (18–27)	12 (8–27)
Delayed walking without support (>14 m) ⁿ	17/17	3/3	2/2	—	2/2	4/4	24/24
Age at walking without support (m) ^o	25.5 (20–49)	25 (22–39)	60 (30–90)	—	24	30 (24–90)	25.5 (20–90)
<i>Other features</i>							
Feeding difficulty	20/21	5/5	3/3	—	2/2	5/5	30/31
Duration of tube feeding (m) ^p	6 (0.1–72)	8.5 (0.5–17)	59.5 (30–89)	—	51	51 (30–89)	7.5 (0.1–89)
Joint contractures	14/22	3/5	3/3	0/1	0/2	3/6	20/33
Constipation	12/20	3/4	1/2	—	0/2	1/4	16/28
Kyphoscoliosis	9/21	3/5	1/2	0/1	0/1	1/4	13/30

	UPD(14)pat	Epimutations	Microdeletions				Total
			Subtype 1	Subtype 2	Subtype 3	Subtotal	
	Pts 1–23 (n = 23)	Pts 24–28 (n = 5)	Pts 29–31 (n = 3)	Pt 32 (n = 1)	Pts 33–34 (n = 2)	Pts 29–34 (n = 6)	Pts 1–34 (n = 34)
Coxa valga	6/21	1/5	3/3	0/1	1/2	4/6	11/32
Cardiac disease	5/22	1/5	0/3	1/1	1/2	2/6	8/33
Inguinal hernia	5/22	1/5	2/3	0/1	0/2	2/6	8/33
Seizure	1/21	0/5	0/3	0/1	0/2	0/6	1/32
Hepatoblastoma	3/23	0/5	0/3	0/1	0/2	0/6	3/34
<i>Mortality within the first 5 years</i>							
Alive:deceased	18:5	5:0	2:1	0:1	1:1	3:3	26:8
<i>Parents</i>							
Paternal age at childbirth (y)	35 (24–47)	30 (26–36)	37 (34–39)	25	31.5 (27–36)	35 (25–39)	34 (24–47)
Maternal age at childbirth (y)	31 (25–43)	28 (25–35)	31 (27–36)	25	30.5 (28–33)	29.5 (25–36)	31 (25–43)
Advanced childbearing age (≥35 y)	8/23	1/5	1/3	0/1	0/2	1/6	8/34

Abbreviations: CHA, coat-hanger angle; Dx, diagnosis; m, month; MW, mid to widest thorax diameter; UPD(14)pat, paternal uniparental disomy 14; w, week; y, year.

Quadro 1 (continuação)



		CHA	M/W ratio
Patient 12	At birth	41	70
	2 years	39	88
	4 years	42	94
	13 years	39	92
Patient 31	At birth	35	58
	1 year	28	80
	10 years	29	85
Patient 34	At birth	44	70
	2 year	48	93
	5 years	37	96
UPD(14)pat	At birth	+28 ~ +45	58 ~ 80 (n=8)
	~ 5 years	+25 ~ +45	>78% (n=3)
Controls	At birth	-11 ~ +1.9	82 ~ 89 (n=10)
	~ 5 years	-21 ~ +15	83 ~ 98 (n=10)
	~ 10 years	-9.3 ~ +20	91 ~ 100 (n=10)

Figura 1 – Cálculo do CHA e rácio M/W, evolução ao longo dos anos e comparação com o grupo de controlo.

Os doentes com KOS apresentam um CHA aumentado e um M/W diminuído (este último vai-se atenuando ao longo da vida). Referência: Kagami, M., Kurosawa, K., Miyazaki, O., Ishino, F., Matsuoka, K., & Ogata, T. (2015). Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami–Ogata syndrome). *European Journal Of Human Genetics*, 23(11), 1488-1498. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.13>

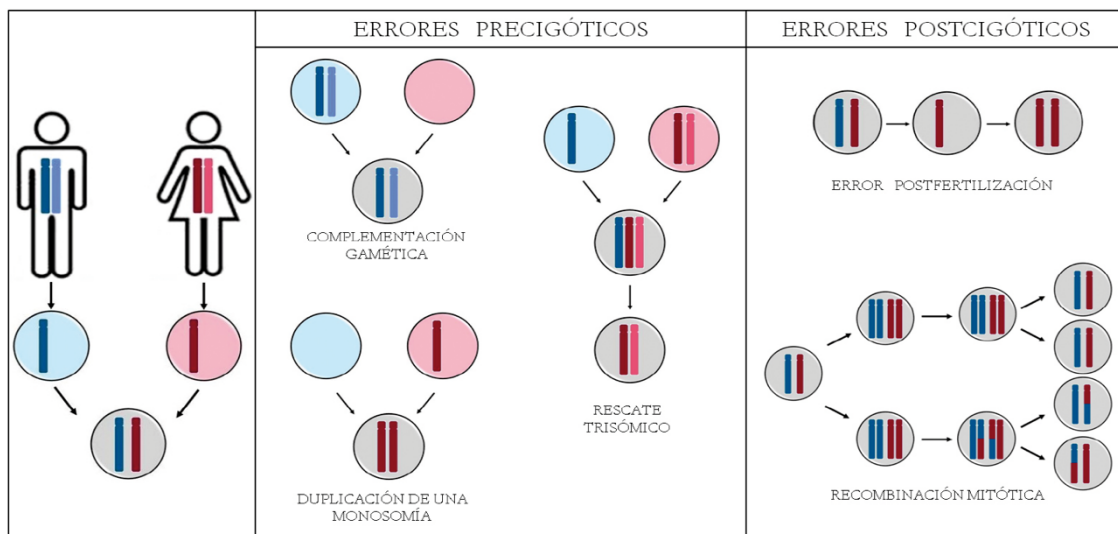


Figura 2 – Causas de dissomia uniparental. A figura ilustra os principais mecanismos genéticos que estão na origem da dissomia uniparental (com cariótipo normal) - complementação de gametas, resgate monossômico, resgate trissômico e erros pós-fertilização. Referência: Pérez de Nanclares, G., & Lapunzina, P. (2015). *Enfermedades de impronta* (pp. 93-112). G. Pérez de Nanclares.

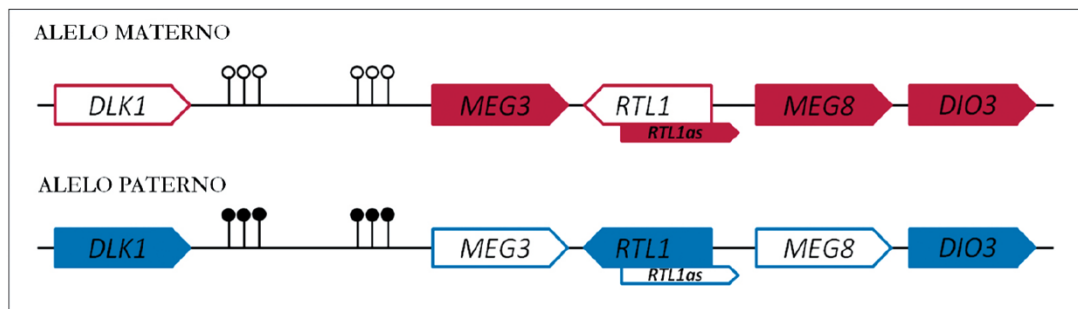


Figura 3 – Esquema da região 14q32.2. As DMR estão hipometiladas no alelo materno, permitindo a expressão dos MEG (*MEG3*, *RTL1as* e *MEG8*). No alelo paterno, as DMR estão hipermetiladas, permitindo a expressão dos PEG (*DLK1* e *RTL1*). Referência: Pérez de Nanclares, G., & Lapunzina, P. (2015). *Enfermedades de impronta* (pp. 93-112). G. Pérez de Nanclares.

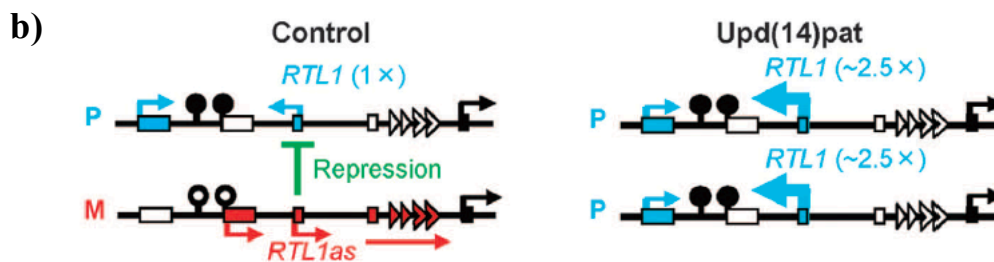
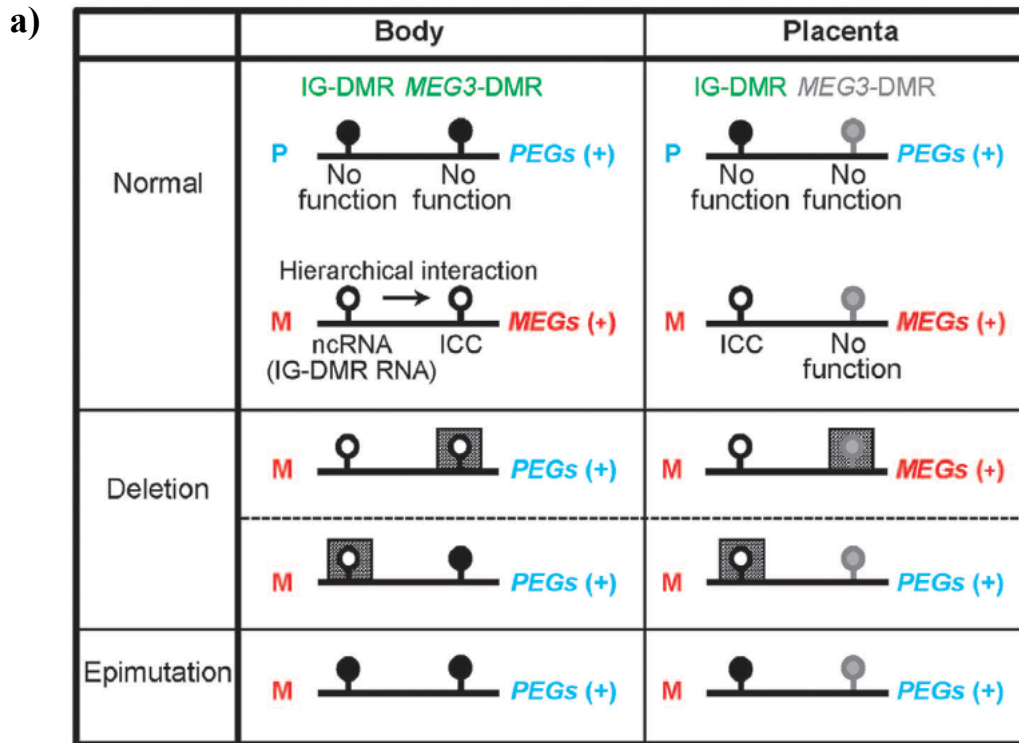


Figura 4 – Expressão gênica na região 14q32.2. a) Padrões de metilação das DMR. Nas células do feto, a IG-DMR hipometilada regula a MEG3-DMR e impede a sua metilação, funcionando a última como o centro de controle de *imprinting* (ICC) e permitindo a expressão dos MEGs. Na placenta, a MEG3-DMR parece não ter função e é a IG-DMR que funciona como o ICC. Quando ocorre deleção ou hipermetilação dos ICC, deixa de haver expressão de MEGs pelo alelo materno e passa a haver expressão de PEGs; b) Equilíbrio RTL1/RTL1as. Em indivíduos normais, a expressão de RTL1as pelo alelo materno reprime a sobre-expressão de RTL1 pelo alelo paterno. Em indivíduos afetados, a ausência de RTL1as leva à sobre-expressão de RTL1 (2,5-5x). Referência: Ogata, T., & Kagami, M. (2016). Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *Journal of Human Genetics*, 61(2), 87–94. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.113>.

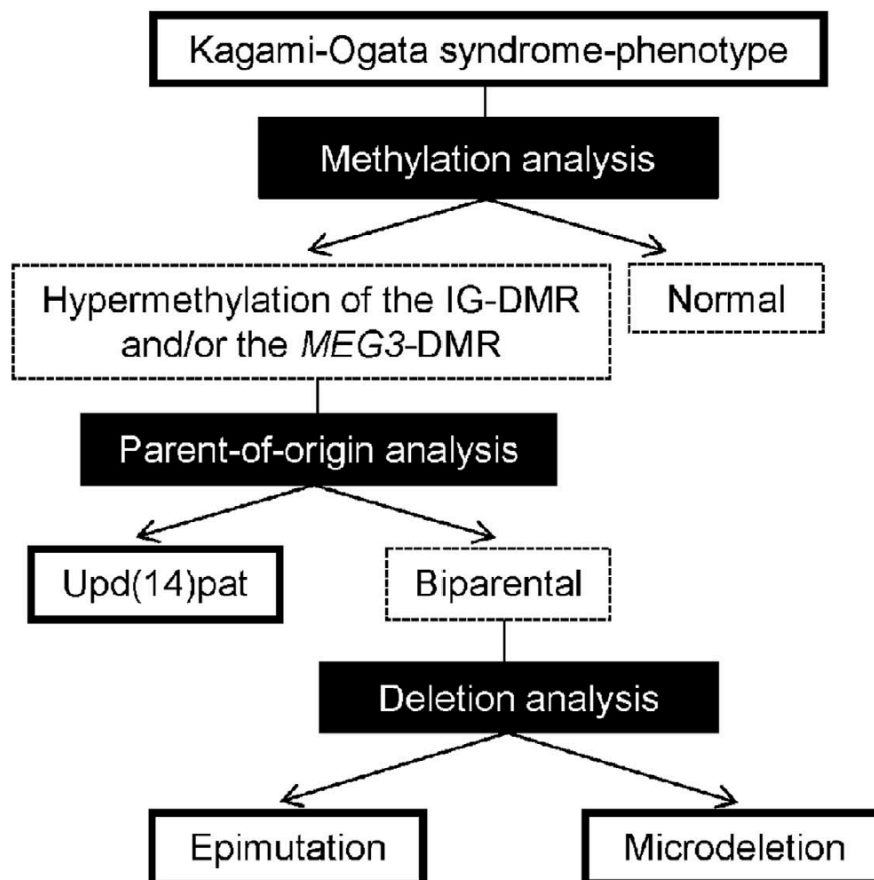


Figura 5 – Algoritmo de diagnóstico molecular da KOS. A análise de metilação é feita, preferencialmente, por MS-MLPA e a detecção de um padrão de hipermetilação das DMR confirma o diagnóstico. A análise da dissomia uniparental paterna é feita por *array* de SNP e necessita de amostras de DNA dos pais e do doente. A análise das deleções pode ser detetada por MLPA e apenas necessita da amostra de DNA do doente. Referência: Ogata, T., & Kagami, M. (2016). Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *Journal of Human Genetics*, 61(2), 87–94. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.113>.

a)



b)



c)

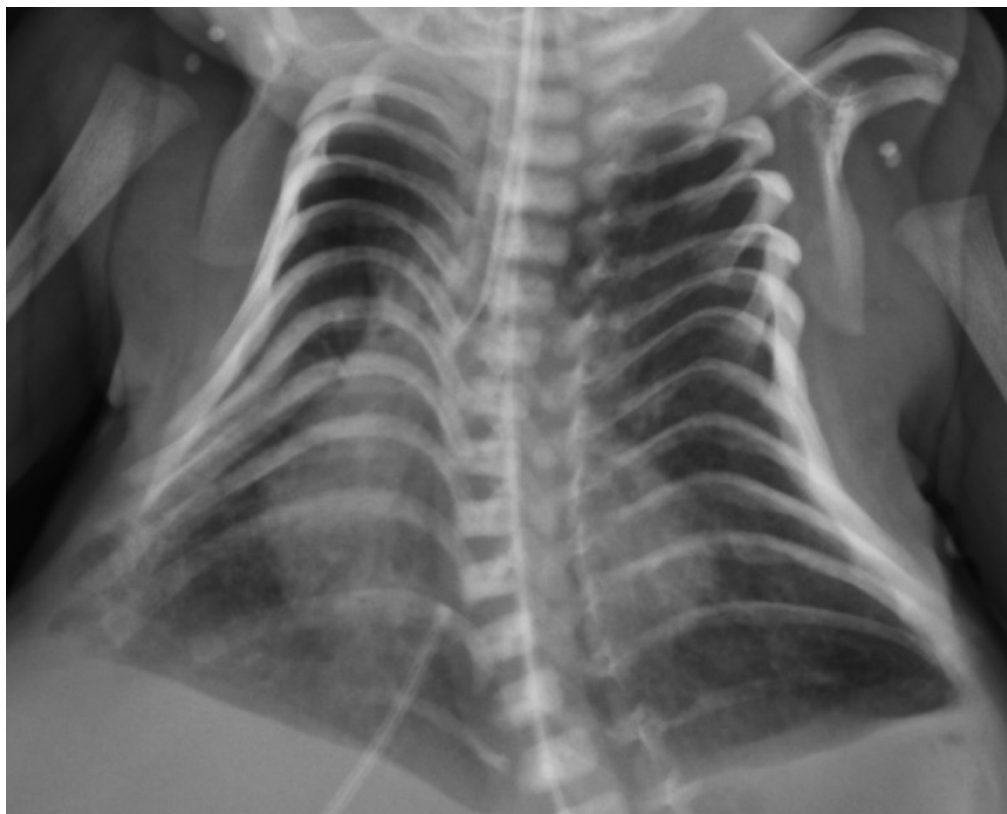


Figura 6 – Caso Clínico - período neonatal. a) e b) - fotografias do recém-nascido, com características clínicas típicas de KOS. É evidente o filtro e bochechas proeminentes; pescoço curto, com cifoescoliose marcada e contraturas articulares. c) Amplificação de radiografia do esqueleto, onde se notam arcos costais “em cabide” e tórax “em forma de sino”, característicos de KOS.

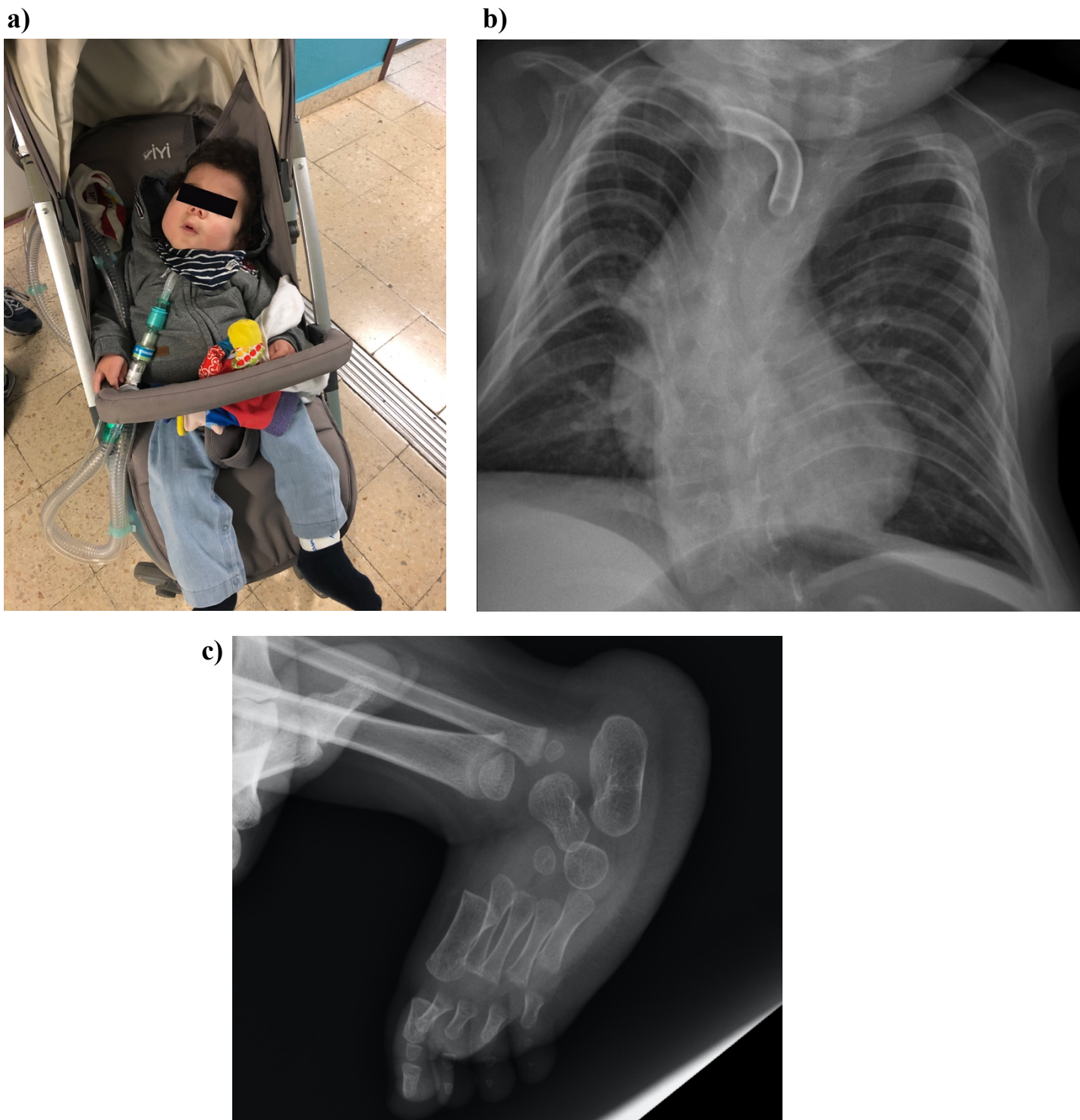


Figura 7 – Caso Clínico - evolução. **a)** Fotografia do doente após a data de alta, com 24 meses de idade. Mantém-se a presença do filtro e das bochechas proeminentes, características de KOS. **b)** Radiografia de tórax aos 24 meses de idade. Destaca-se a atenuação do rácio M/W e do tórax “em forma de sino”, bem como a manutenção do CHA e costelas “em forma de cabide”. Mantém-se, também, a cifoescoliose presente desde a nascença. **c)** Radiografia do pé aos 22 meses de idade que evidencia astrágalo vertical, a condicionar a proeminência do calcâneo (deformidade “rocker-bottom”).